Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. N. Henning

Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus eines Histamin-Globulinkomplexes am Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg 1963

vorgelegt von
Günter Schott
aus Sulzbach-Rosenberg

Dekan: Professor Dr. med. A. Windorfer

Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 10. April 1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus:
»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«
»DRUG RESEARCH«
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **11**, 595—598 (1961)
Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen; Direktor: Professor Dr. N. Henning

Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus eines Histamin-Globulinkomplexes am Meerschweinchen

Herrn Professor Dr. N. Henning zum 65. Geburtstag gewidmet

Von F. Scheiffarth, L. Zicha, G. Schott*), E. Schmid und U. Alms

In den letzten Jahrzehnten hat die tierexperimentelle und klinische Forschung die Rolle von Schockgiften wie Histamin, Serotonin, Anaphylotoxin, Bradykinin und den „slow reacting substances" — um nur einige zu nennen — in das Blickfeld einer neuen Betrachtungsweise des Pathomechanismus allergischer Phänomene gerückt. Bildung, Speicherung, pharmakologische Wirksamkeit, biologische Inaktivierung und Elimination dieser Schocksubstanzen wurden genauer untersucht [1, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 30, 31, 32, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 58, 59, 60, 62, 63, 64]. Dabei gelang es, während anaphylaktischer und allergischer Reaktionen die Freisetzung einzelner Schockgifte nachzuweisen. Die relative Bedeutung der einzelnen genannten Substanzen für Intensität und Ablauf derartiger Prozesse hängt im wesentlichen von der Tierspezies, der Organwahl und dem Sensibilisierungsmodus ab. Das Histamin, dem Sir Henry Dale [11, 12] zunächst die Rolle des wichtigsten Mediators allergischer Reaktionen zugeschrieben hatte, wurde durch die Entdeckung anderer Schocksubstanzen zeitweilig aus seiner Vorrangstellung verdrängt. Durch neuere Untersuchungsergebnisse von Parrot, Laborde, Benda, Urquia u. a. [2, 3, 4, 5, 6, 25, 26, 29, 33, 35, 36, 37, 38,

*) D 29

39, 40, 41, 42, 56, 57, 61] bekam die Histaminforschung einen neuen Auftrieb. Diese Autoren gingen davon aus, daß dem Blut von Allergikern eine bestimmte Eigenschaft zu fehlen scheint, die bei gesunden Personen Histameffekten entgegen wirkt und als Histaminophylaxie bezeichnet wurde. Für die Tatsache, daß Histamin im Blut gebunden und dadurch inaktiviert werden kann, wurde der Begriff der Histaminopexie eingeführt. Nach Ansicht der genannten französischen Autoren wird letztere fast ausschließlich von einer Globulinfraktion bestimmt, die elektrophoretisch mit den γ-Globulinen wandert. Ein gewisses histaminopektisches Vermögen weisen auch die anderen Serumeiweißkörper auf. Patienten mit allergischen Erkrankungen haben nun nach den Untersuchungen von Parrot u. Laborde [39, 40] meist eine deutlich reduzierte Histaminophylaxie bzw. Histaminopexie (vgl. auch [20]). Man ging von der Vorstellung aus, daß die Histaminophylaxie durch Antikörperbildung im Sinne einer aktiven Immunisierung durch einen γ-Globulin-Histaminkomplex (Histaglobin) als Antigen gesteigert werden kann, wobei das Histamin als Hapten angesehen wurde. Das während einer späteren Antigen-Antikörperreaktion liberierte Histamin sollte dann durch einen Antihistamin-Antikörper biologisch inaktiviert werden.

Orientierende tierexperimentelle Prüfungen ergaben, daß Meerschweinchen nach mehrfacher Applikation eines Histaglobinkomplexes tatsächlich etwa drei Wochen später eine sonst tödliche Histamindosis überlebten. In der Klinik schienen sich außerdem günstige therapeutische Ergebnisse beim allergischen Asthma bronchiale, der Rhinitis vasomotorica, der Urticaria und der Migräne abzuzeichnen ([61], Übersicht bei Gillissen [20]).

Da die Aufklärung des Wirkungsmechanismus von Histaglobin bislang nicht über das Stadium von Hypothesen und Theorien hinaus gelangt war, schien es uns interessant, ihn näher zu analysieren. Dabei sollte vor allem an Hand der Spezifität und des zeitlichen Ablaufs von Schutzwirkungen gegen das durch Histamin und Serotonin hervorgerufene Asthma des Meerschweinchens zu der Frage Stellung genommen werden, ob und inwieweit es sich um einen echten Immunisierungsprozeß handeln kann. Um einen Wirkungsmodus über das Hypophysen-Nebennierenrindensystem im Sinne einer unspezifischen Reizkörpertherapie auszuschließen, sollten schließlich die mit Histaglobin gewonnenen Testergebnisse mit den Befunden nach Applikation von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) sowie verschieden lang wirksamen Glucocorticoidestern verglichen werden.

Methodik

Für unsere Versuche wurde das Modell des durch Histamin und Serotonin hervorgerufenen Asthmas gewählt, weil es erstens relativ

einfach ist, zweitens bereits Erfahrungen aus mehr als 30 000 Einzelversuchen bei der Testung von Glucocorticoiden, Antiphlogistica sowie Antihistaminica [65, 66, 67, 68] vorlagen, drittens eine Tachyphylaxie durch Abbruch des Versuchs zu Beginn der bradypnoischen Phase sehr selten ist und viertens keine Tierverluste auftreten.

Histaglobin wurde in einer Dosierung von 3 mg γ-Globulin pro Tier einer Gruppe von jeweils 12—14 Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 250—350 g sc. injiziert. Der Histamin-γ-Globulinkomplex kam als Histadestal®*) zur Anwendung. Als optimales Bindungsverhältnis zu γ-Globulin wurde im übrigen eine Relation von 0,15 Histaminhydrochlorid (0,09 Histaminbase) zu 12 mg Human-γ-Globulin ermittelt. Dieser Komplex wurde einmal sowie bei einer weiteren Gruppe von Tieren in Abständen von 3—4 Tagen achtmal in der oben angegebenen Dosierung und Applikationsweise verabreicht. Weitere zwei Gruppen von Meerschweinchen erhielten das für die Herstellung des Histaglobins verwendete Human-γ-Globulin allein und dienten als Kontrollgruppen.

Vergleichend wurden schließlich ACTH (Cortrophin Organon®)**) sowie drei Dexamethason- bzw. Prednisolonester mit kurzer, etwas protrahierter sowie typischer Depotwirkung geprüft. Es handelte sich hierbei um das Dexamethason-Natriumphosphat**) (Fortecortin-Monoester Merck®), das Dexamethason-Natriumhemisulfat**) (Dexascheroson, Schering®) sowie das nicht im Handel befindliche Prednisolon-Önanthat**) Merck. Dosen sowie Applikationsformen sind in den Abb. 4 u. 5 angegeben.

Ergebnisse

Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 3 mg Human-γ-Globulin einerseits und einer gleichen Dosis des Histamin-γ-Globulinkomplexes andererseits auf die Inhalationszeiten eines Histamin- und Serotonin-Aerosols ist in Abb. 1 dargestellt. Das Human-γ-Globulin selbst hemmt, wie aus der oberen Kurve hervorgeht, bei einmaliger Applikation die Wirkung des Histamins und des Serotonins nicht. Dagegen führt die einmalige sc. Injektion einer gleichen Menge von Histaglobin innerhalb 3 h zu einer signifikanten Zunahme der Inhalationszeiten für Histamin, aber auch für Serotonin. Die Inhalationszeiten sinken dann bis zum 24-h-Wert ab, um noch ein zweitesmal gering anzusteigen. Am 11. Tag erreichen sie schließlich den Ausgangswert. Die Abb. 2 zeigt den Einfluß wiederholter Applikationen von Human-β-Globulin und des Histamin-γ-Globulinkomplexes auf das durch Histamin hervorgerufene Asthma bei einer Gruppe von 14 Tieren. Während die wiederholte Applikation von Human-γ-Globulin erst ab der 4. Injektion zu einer geringen Zunahme der Inhalationszeiten führt, sieht man unter der mehrmaligen Applikation des Histamin-γ-Globulinkomplexes einen enormen Anstieg der Inhaltionszeiten, im Maximum bis zu 540 sec im Mittel. Bei jeder einzelnen Injektion zeichnet sich ein kurzfristiger sofortiger Effekt ab. Abb. 3 zeigt das gleiche für das Serotonin. Hier stiegen die Inhalationszeiten nach wiederholter Applikation des Histaglobins sogar

*) Wir danken der Firma Krugmann, Wedel bei Hamburg, für die freundliche Überlassung von Testmengen.

**) Wir danken den Firmen Merck AG, Darmstadt, Organon GmbH, München-Pasing, sowie Schering A.G., Berlin-West, für die freundliche Überlassung von Testmengen.

im Mittel bis zu 600 sec an, d. h. auf das 20fache des Ausgangswertes. Die Resultate sind für Histamin wie auch Serotonin hoch signifikant, d. h. mit einem P von weniger als 0,001 gesichert. Nach der letzten Histaglobin-Injektion am 25. Tag nach Beginn der Versuche hielt der Schutz gegen die Wirkung von Histamin bis zum 72. Tage, gegen die von Serotonin bis zum 60. Tage an.

Die einmalige im. Injektion von 4 Einheiten ACTH pro Tier führte bereits nach 1 h zu einer signifikanten Hemmung der Histaminwirkung. Die Inhalationszeiten stiegen hier von einem Ausgangswert von 49,09 auf 103,18 sec im Mittel an. Nach 3 h sanken die Mittelwerte bereits gering ab, um nach 48 h den Ausgangswert wieder zu erreichen. Ein signifikanter Schutz gegen die Wirkung von Serotonin konnte nicht festgestellt werden (s. Abb. 4). Dexamethason-ortophosphorsäure in einer Dosierung von 30 mg/kg Meerschweinchen führte bei im. Applikation zu einem maximalen Hemmeffekt gegen die Wirkung von Histamin und Serotonin nach 1½ h. Nach 6 h waren die Werte bereits deutlich gesunken, nach 48 h waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Der Hemmeffekt gegen Serotonin war geringer als gegen Histamin. Dexamethason-Hemisulfat in einer Dosierung von 30 mg/kg Tier führte bereits innerhalb von 15 min zu einer signifikanten Hemmwirkung gegen Histamin, etwas schwächer auch gegen Serotonin. Daraufhin sanken die Inhalationswerte bis 24 h etwas ab, um dann erneut bis zum dritten Tage anzusteigen und um den 10. Tag die Ausgangswerte wieder zu erreichen. Der zweite Gipfel der biphasischen Kurve ist deutlich höher

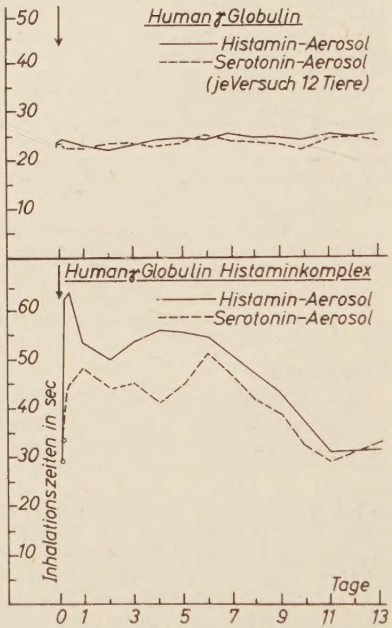
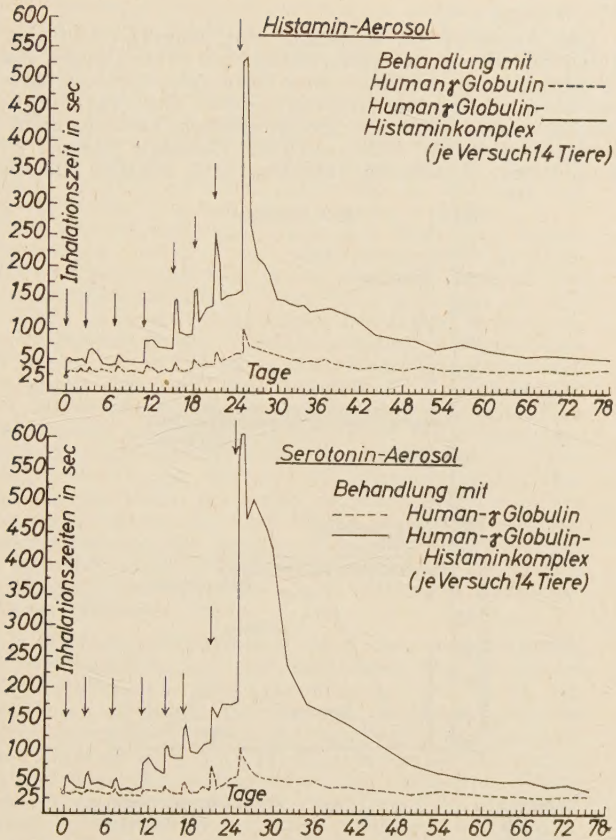


Abb. 1: Einfluß einer einmaligen Applikation von 3 mg Human-γ-Globulin sowie einer gleichen Menge eines Human-γ-Globulin-Histaminkomplexes auf das Histamin- und Serotonin-Asthma des Meerschweinchens



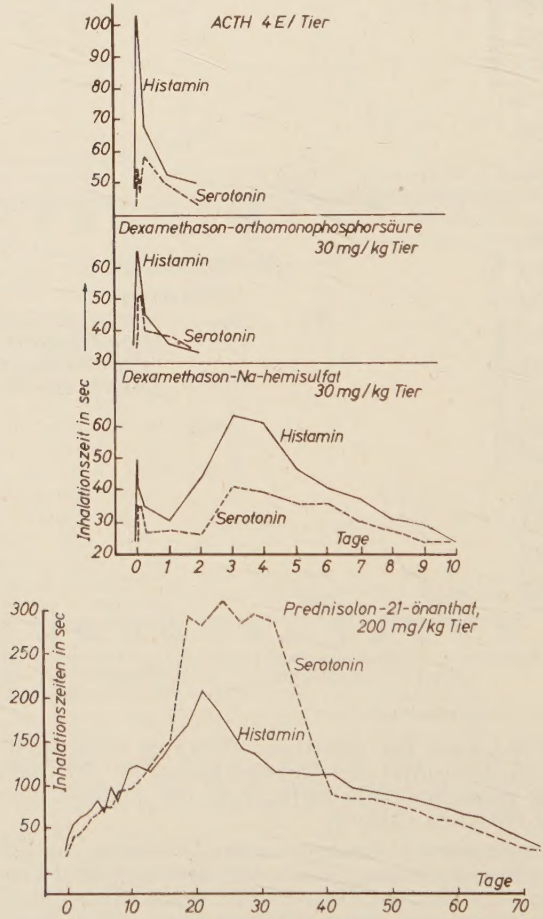
Zu Abb. 2 u. 3: Einfluß einer mehrmaligen Applikation von Human-γ-Globulin und Histamin-γ-Globulinkomplex auf die Inhalationszeiten bei Verwendung eines Histamin- und Serotonin-Aerosols

als der erste der sofortigen Wirkung. Auch beim Natrium-Hemisulfat des Dexamethasons ist der Schutzeffekt gegen Serotonin geringer als der Antagonismus gegen Histamin (Abb. 4).

Prednisolon-21-önanthat in der Dosierung von 200 mg/kg Meerschweinchen führte bereits innerhalb 1 h zu einem signifikanten Hemmeffekt gegen Histamin ($P = 0{,}001$) sowie zu einem Antagonismus gegen Serotonin nach 3 h ($P = 0{,}01$). Das Wirkungsmaximum lag zwischen dem 20. und dem 30. Tag nach Injektion, die Wirkungsdauer betrug 70 Tage (Abb. 5).

Diskussion

Die einmalige sc. Injektion von Human-γ-Globulin führt bei Meerschweinchen zu keinem Schutz gegen die Wirkung eines Histamin- bzw. Serotonin-Aerosols. Dieses negative Ergebnis bestätigt erneut, daß eine Tachyphylaxie unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen praktisch nicht auftritt. Dagegen kommt es nach einer einmaligen Injektion von gleichen Dosen



Zu Abb. 4 u. 5: Antagonistische Effekte von ACTH, 2 Dexamethasonestern sowie einem Prednisolonester gegen Histamin und Serotonin, gemessen an den mittleren Inhalationszeiten eines Kollektivs von je 12 Meerschweinchen

des Histamin-γ-Globulinkomplexes zu einem signifikanten Schutz gegen die Wirkung von Histamin und Serotonin bereits nach 3 h. Für diesen bisher nicht beachteten sofortigen Effekt des Histaglobins kann eine Antikörperbildung noch nicht in Frage kommen. Ebenso ist die Spezifität durch die gleichzeitige Hemmung der Serotoninwirkung in Frage gestellt. Ferner sinkt der Schutz gegen die Effekte beider Amine nach dem 6. Tag allmählich ab, d. h. zu einem Zeitpunkt, zu dem man mit dem Auftreten von Antikörpern rechnen müßte.

Nach wiederholter Applikation des Histamin-γ-Globulinkomplexes nehmen die Inhalationszeiten für Histamin und Serotonin nach der 4. Injektion rasch zu. Die letzte Applikation am 25. Tage führt bei mehr als 80% der Tiere zu einer vollständigen Protektion, d. h. zu einer Verlängerung der Inhalationszeiten von Ausgangswerten um 25 sec auf mehr als 600 sec. Der Antagonismus gegen Serotonin war bei diesem Langzeitversuch noch intensiver als die Hemmung der Histamin-Wirkung, so daß auch diese Ergebnisse die Hypothese einer spezifischen histaminophylaktischen Wirkung des Histaglobins widerlegen. Wie bei der einmaligen Applikation konnte ferner bei jeder einzelnen Injektion der oben beschriebene sofortige Effekt beobachtet werden. Kontrollversuche mit Human-γ-Globulin allein bewirkten lediglich einen geringen Schutz, wobei die letzten Einzelinjektionen ebenfalls einen sofortigen Effekt angedeutet erkennen ließen.

Als Wirkungsmechanismus wäre nun eine unspezifische Reizkörpertherapie zu diskutieren, ähnlich wie sie etwa für Organextrakte angenommen wird [34, 53, 55]. Gegen eine alleinige Aktivierung des Hypophysennebennierenrindensystem spricht allerdings, daß eine maximale Stimulierung mit ACTH nur zu einem kurzfristigen und mit dem Histaglobin nicht vergleichbaren Schutz führt. Auch die Applikation von Depot-ACTH ergibt andere Verlaufsphasen*). Ebenso verhält es sich mit Glucocorticoidestern mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer, wie das Beispiel des Dexamethason-Natriumphosphates gezeigt hat [67, 68]. Das Natrium-Hemisulfat des Dexamethasons besitzt zwar bei einmaliger Applikation ebenfalls wie das Histaglobin eine gewisse biphasische Wirkung, jedoch ist diese bei dem Glucocorticoidester, wie wir bereits früher betonten [67, 68], am ehesten darauf zurückzuführen, daß ein Teil des Esters sofort aus dem Gewebe abdiffundiert und damit zur Wirkung gelangen kann, während ein anderer Teil sehr rasch gespalten wird und dann als freier Alkohol nur langsam zur Wirkung gelangen kann. Die mehrmalige Injektion von Histaglobin führt schließlich, abgesehen von den immer wieder auftretenden sofortigen

*) Nicht veröffentlicht.

Effekten zu einem allmählichen Anstieg der Inhalationszeiten wie sie bei bestimmten Depotestern der Cortisone beobachtet werden. Zum Vergleich sei hier das Prednisolon-önanthat angegeben, das seinen Antagonismus gegen die Wirkung von Histamin und Serotonin über 10 Wochen ausübte. Damit kann dieser Ester zur Gruppe der Trimethylazetate, Tetrahydrophthalate, Palmitate sowie Bernsteinsäuremonoester eingereiht werden [vgl. 65, 66, 67]. Bei der prinzipiellen Frage nach dem Wirkungsmechanismus der von uns untersuchten Komplexverbindungen kann somit angenommen werden, daß es sich bei dem sofortigen Effekt um eine direkte pharmakologische Wirkung im Sinne einer Permeabilitätshemmung sowie einer Blockierung von Schockgiftrezeptoren handelt. Inwieweit auch der durch andere Substanzen ausgelöste Bronchospasmus beeinflußt werden kann, wird zur Zeit noch geprüft. Für die Depotwirkung des Histaglobins nach wiederholter Applikation ist zunächst eine Kumulation verantwortlich zu machen. Außerdem könnten möglicherweise Antikörper im Sinne von Parrot u. Laborde bzw. Urquia eine gewisse Rolle als Hemmfaktoren spielen. Allerdings müßte es sich dann um gegen Gruppenantigene gerichtete Antikörper handeln, was bei der engen chemischen Verwandtschaft von Histamin und Serotonin nicht ausgeschlossen wäre. Parrot u. Flavian wiesen sogar auf eine serotoninopektische Eigenschaft des menschlichen Serums hin [43]. Die Histaminopexie soll ferner durch Serotonin-Applikation vermindert werden [15], was dafür spricht, daß die pektischen Valenzen durch Histamin wie auch durch Serotonin abgesättigt werden können. Auch dies spricht gegen eine Spezifität der Reaktion.

Diese Problemstellung muß jedoch mit Schockgiften anderer chemischer Struktur weiter überprüft werden. Unsere diesbezüglichen immunologischen Testversuche haben zwar gezeigt, daß Antikörper gegen das Human-γ-Globulin von Tieren gebildet werden, jedoch lassen sich mit Hilfe immuno-elektrophoretischer Auftrennungsmethoden keine faßbaren Unterschiede zwischen Human-γ-Globulin- und Histaglobinantikörpern feststellen*).

Zusammenfassung

Der Wirkungsmechanismus eines Histamin-γ-Globulinkomplexes (Histadestal®) wurde mit Hilfe des durch Histamin und Serotonin hervorgerufenen Asthmas des Meerschweinchens untersucht. Der bereits innerhalb weniger Stunden eintretende Schutz gegen die Wirkung von Histamin aber auch Serotonin spricht gegen die Annahme, daß eine Antikörperbildung im Sinne von Par-

*) Nicht veröffentlicht.

rot u. Laborde vorliegt. Auch ein unspezifischer Reizeffekt über das Hypophysen-Nebennierenrindensystem erscheint auf Grund von Vergleichsuntersuchungen mit adrenocorticotropem Hormon und unterschiedlich lang wirkenden Glucocorticoidestern unwahrscheinlich. Eher handelt es sich um eine direkte pharmakologische Wirkung entweder durch eine Hemmung der Permeabilität oder durch eine Blockierung spezifischer Schockgiftrezeptoren.

Summary

Studies on the Mechanism of Action of a Histamine-Globulin Complex in Guinea-Pigs

The mechanism of action of a histamine-γ-globulin complex (Histadestal®), was studied using histamine- and serotonin-induced asthma in guinea-pigs. Protective action against both histamine and serotonin is observed within a few hours following application. The short interval is evidence against the production of antibodies as supposed by Parrot and Laborde. Comparative investigations performed with adrenocorticotropic hormone and glucocorticoid esters of different duration of action have shown that unspecific stimulation via the pituitary-adrenal system may also be excluded. Direct pharmacological effect appears to be the most probable mechanism of action, either through inhibition of permeability or through blocking of specific shock poison receptors.

Literatur

[1] Archer, G. T., Australian J. exper. Biol. Med. 37 (1959)
[2] Benda, R. et Urquia, D. A., C. R. Soc. Biol. Paris **142**, 167 (1948)
[3] Benda, R. et Urquia, D. A., Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. (Paris) 248 (1949)
[4] Benda, R. et Urquia, D. A., Soc. Méd. Hôp. (Paris) 1319 (1949)
[5] Benda, R. et Urquia, D. A., Edition Librairie Maloin, Paris 1950
[6] Benda, R. et Urquia, D. A., J. Franc. Méd. 21 (1952)
[7] Blaschko, H., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 381
[8] Brocklehurst, W. E., Ciba Foundation Symposium on Histamin, J. and A. Churchill Ltd., London 1955, 175
[9] Code, C. F., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 189
[10] Collier, H. O. J., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 155
[11] Dale, H. H. and Richards, A. N., J. Physiol. Lond. **52**, 110 (1918/1919)
[12] Dale, H. H. and Laidlaw, P. P., J. Physiol. Lond. **52**, 355 (1918/1919)
[13] v. Euler, U. S., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 235
[14] Feldberg, W., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 4
[15] Flavian, N. et Parrot, J. L., Compt. rend. Acad. sc. Paris **250**, 1757 (1960)

[16] Floid, C. and McIntire, F. C., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 170
[17] Floid, C. M. and McIntire, F. C., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 416
[18] Gaddum, J. H., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 36
[19] Gaddum, J. H., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 285
[20] Gillissen, G., Med. Welt 673 (1961)
[21] Haining, C. G., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 160
[22] Halpern, B. N., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 92
[23] Hawkins, D. F. and Rosa, L. M., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 180
[24] MacIntosh, F. C., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 20
[25] Jacquelin, A., Chiron, J. P., Gratay, A., Olivo, H., Schwartz, B., Gazette Méd. 1869 (1959)
[26] Jaques, R., Bein, H. J. and Meier, R., Int. Arch. Allergy **14**, 144 (1959)
[27] Kahlson, G., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 248
[28] Kapeller-Adler, R., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 272
[29] Laborde, C., Parrot, J. L. et Urquia, D. A., Presse méd. **61**, 1151 (1953)
[30] Lecomte, J., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 173
[31] Lewis, G. P., Pergamon Press, London, New York, Paris, Los Angeles 1957
[32] Matussek, N., Z. physiol. Chem. **316**, 241 (1959)
[33] Meyer, A., Trinquet, G., Sem. Thérapeutique 935 (1959)
[34] Oettingen, E. N., Med. Klinik **55**, 1649 (1960)
[35] Parrot, J. L. et Laborde, C., Presse méd. **61**, 1268 (1953); 1765 (1956)
[36] Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C., C. R. Soc. Biol. **145**, 1054 (1951)
[37] Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C., C. R. Soc. Biol. **147**, 187 (1953)
[38] Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C., C. R. Soc. Biol. **44**, 310 (1952)
[39] Parrot, J. L. and Laborde, C., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 52
[40] Parrot, J. L., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 280
[41] Parrot, J. L., Sidi, E., Reinberg, A., Laborde, C., Congrès Dermatologic, Stockholm 1957
[42] Parrot, J. L., 3e Congrès International d'Allergologie (Flammarion) 1958, 411
[43] Parrot, J. L., Flavian, N., Compt. rend. Acad. sci. **249**, 463 (1959)
[44] Patou, W. D. M., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 59
[45] Perry, W. L. M., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 242
[46] Riley, J. F., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 45
[47] Riley, J. F., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 398
[48] Rocha, M. e Silva, Quaterly Rev. Allergy and Appl. Immunol. 8, 220 (1954)
[49] Rocha, M. e Silva, Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 134
[50] Schachter, M., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 167

[51] Schayer, R. W., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 183
[52] Schayer, R. W., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 298
[53] Scheiffarth, F., Dtsch. Med. Wschr. **84**, 86 (1959)
[54] Schild, H. O., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 139
[55] Schleinzer, R., Acta allergol. **7**, 168 (1954)
[56] Sidi, E., Reinberg-Hincky, M. et Bourgeois, Sp., Presse méd. **66**, 343 (1958)
[57] Sidi, E., Reinberg, M., Bourgeois, Sp., 3e Congrès d'Allergologie (Flammarion) 1958, 680
[58] Tabor, H., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956
[59] Threthewie, E. R., Australian Med. Publ. comp. 1954
[60] Ungar, G., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 431
[61] Urquia, D. A., Legger, H., Nouvelles Therapeutiques 5 (1959)
[62] West, B. G., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 14
[63] Whelan, R. F., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 220
[64] Zeller, E. A., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 339
[65] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Koschera, H. u. Graf, N., Arzneim.-Forsch. **10**, 728 (1960)
[66] Zicha, L., Schmid, E., Scheiffarth, F., Graf, N. u. Koschera, H., Arzneim.-Forsch. **10**, 831 (1960)
[67] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E. und Weschta, W., Arzneim.-Forsch. **10**, 860 (1960)
[68] Zicha, L., Therap. Gegw. **100**, 213 (1961)

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger. Verlag: Editio Cantor, Aulendorf i. Württ., Telefon 431; Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, Buchau a. F.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Quartal (3 Hefte) 14,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 5,— DM zuzügl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 64,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Am 3. April 1936 wurde ich, Günter Michael Schott, als siebtes Kind des Friseurmeisters Michael Schott, und seiner Ehefrau Theresia, geb. Beer, in Sulzbach-Rosenberg geboren. Vom September 1942 bis Juli 1946 besuchte ich die Volksschule in Sulzbach-Rosenberg und anschließend die dortige Oberrealschule. Im September 1952 wechselte ich in die Oberrealschule des Nachbarortes Amberg über, wo ich am 15. Juni 1955 mein Abitur bestand. Seit dem Wintersemester 1955/56 studiere ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Zahnmedizin und ab Wintersemester 1957/58 auch Medizin. Im April 1959 legte ich das medizinische und im Oktober 1959 das zahnmedizinische Vorexamen ab. Am 28. Februar 1963 bestand ich das medizinische Staatsexamen mit der Note gut. Nach dem Sommersemester 1963 beabsichtige ich das zahnmedizinische Staatsexamen abzulegen.